

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-5271

(43)公開日 平成9年(1997)1月10日

(51)Int.Cl.*	類別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N	27/12		G 0 1 N	B
	27/327		33/483	F
	33/483		33/62	A
	33/62		27/30	3 5 3 B
				3 5 3 P

審査請求 未請求 請求項の数7 O.L (全6頁)

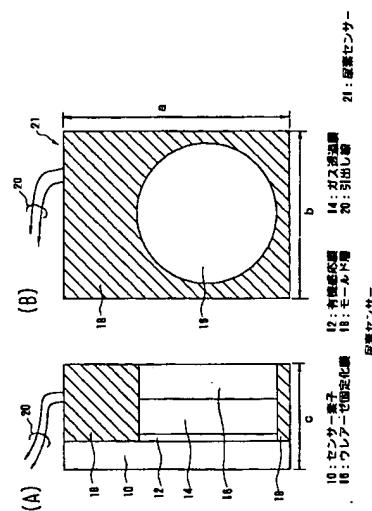
(21)出願番号	特願平7-154915	(71)出願人	000000295 沖電気工業株式会社 東京都港区虎ノ門1丁目7番12号
(22)出願日	平成7年(1995)6月21日	(72)発明者	小谷野 武 東京都港区虎ノ門1丁目7番12号 沖電気 工業株式会社内
		(72)発明者	斎藤 稔 東京都港区虎ノ門1丁目7番12号 沖電気 工業株式会社内
		(74)代理人	弁理士 大堀 孝

(54)【発明の名称】 尿素センサー

(57)【要約】

【目的】 小型軽量でかつ取扱が簡単な尿素センサーを提供する。

【構成】 電極が絶縁性の下地上に設けられているセンサー素子10と、このセンサー素子の電極を覆うようにして設けた有機感応膜12と、この有機感応膜上に設けたガス透過膜14と、このガス透過膜上に設けたウレアーゼ固定化膜16とを具えている。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 電極が絶縁性の下地上に設けられているセンサー素子と、該センサー素子の前記電極を覆うようにして設けた有機感応膜と、該有機感応膜上に設けたガス透過膜と、該ガス透過膜上に設けたウレアーゼ固定化膜とを具えて成ることを特徴とする尿素センサー。

【請求項2】 請求項1に記載の尿素センサーにおいて、前記電極を樹形電極としたことを特徴とする尿素センサー。

【請求項3】 請求項1に記載の尿素センサーにおいて、前記有機感応膜をフタロシアニン類に含まれる1つの材料で形成してあることを特徴とする尿素センサー。

【請求項4】 請求項3に記載の尿素センサーにおいて、前記材料を銅フタロシアニンまたは鉛フタロシアニンとすることを特徴とする尿素センサー。

【請求項5】 請求項1に記載の尿素センサーにおいて、前記ガス透過膜を多孔質テフロン（登録商標）とすることを特徴とする尿素センサー。

【請求項6】 請求項1に記載の尿素センサーにおいて、前記ウレアーゼ固定化膜をウレアーゼ固定化多孔質ガラスを用いて形成してあることを特徴とする尿素センサー。

【請求項7】 請求項1に記載の尿素センサーにおいて、前記有機感応膜、前記ガス透過膜およびウレアーゼ固定化膜の外周面をモールド層で埋込んで成ることを特徴とする尿素センサー。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、尿素センサーに関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年、尿素センサーは、腎臓疾患の患者の治療を行うために用いる人工透析の現場で広く利用されている。人工透析では、血中尿素の排除量を透析状態の指標としており、尿素の定量は発光反応に基づく分光分析法を用いて行われている。しかし、上述した発光分析方法は、測定分析に時間がかかり、リアルタイムでの測定分析ができなかった。しかも、尿素検出のための分析装置自体も大型で、かつ高価であった。そこで、簡便でかつリアルタイムに尿素の測定分析ができる分析手段として尿素センサーの開発が進展している。このような尿素センサーとして例えば文献（「バイオセンサー」）、

鈴木修一編、講談社サイエンティック刊、1984年、P.P. 105~107）に開示されたものがある。この尿素センサーは、アンモニア電極上に設けられたアンモニアガス透過膜の表面にウレアーゼをグルタルアルデヒドなどの方法で固定したもの、すなわちグルに固定したウレアーゼをアンモニアガス透過膜の表面に固定（着装）したものを用いている。この尿素センサーは、少なくとも20日間は安定で検量線の傾きは $10^{-4} \sim 10^{-2}$ Mの尿素濃度の範囲で $5.6 \sim 57.5$ mV/（△10g [尿素] = 1）を得ることができたと報告されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上述した従来の尿素センサーは、アンモニア電極を用いているため、どうしてもセンサーの形状が大きくなってしまう。また、アンモニア電極領域に電解液を充填しているため、電極内に電解液を補充する必要があり、取扱が面倒であった。そこで、小型軽量でかつ取扱いの簡便な尿素センサーが望まれていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】このため、この発明の尿素センサーによれば、電極が絶縁性の下地上に設けられているセンサー素子と、センサー素子の電極を覆うようにして設けた有機感応膜と、有機感応膜上に設けたガス透過膜と、ガス透過膜上に設けたウレアーゼ固定化膜とを具えて成ることを特徴とする。

【0005】また、センサー素子を構成している絶縁性下地に設けた電極を樹形電極とし、有機感応膜をフタロシアニン類に含まれる1つの材料で形成してあり、ガス透過膜を多孔質テフロンとし、更に、ウレアーゼ固定化膜をウレアーゼ固定化多孔質ガラスを用いて形成するのが良い。

【0006】

【作用】上述したように、この発明の尿素センサーによれば、電極が絶縁性の下地上に設けられているセンサー素子と、このセンサー素子の電極を覆うようにして設けた有機感応膜と、有機感応膜上に設けたガス透過膜と、ガス透過膜上に設けたウレアーゼ固定化膜を具えている。このように、この発明では、電極を有するセンサー素子上有機感応膜を設けてあるので、尿素がウレアーゼ固定化膜中のウレアーゼと反応してアンモニアガスを発生し、ガス透過膜を透過したアンモニアガスは有機感応膜に拡散される。このとき有機感応膜の電気抵抗の変化するので、電極間の有機感応膜の電気抵抗の変化を測定することにより尿素濃度が検出できる。従って、この発明の構成は従来のように電解液を用いる必要がないので、小型化かつ軽量化が可能になる。また、電解液を用いない分、電解液の補充を行なうといった煩わしさもなくなるので、取扱が簡単になる。

【0007】

【実施例】以下、図面を参照して、この発明の尿素センサーの実施例につき説明する。尚、図1～図2は、この発明が理解できる程度に各構成成分の形状、大きさ及び配置関係を概略的に示してあるにすぎない。

【0008】図1（A）～（B）は、この発明の尿素センサーの構造を説明するための側面図、正面図であり、図2は、尿素センサーを構成するセンサー素子および有機感応膜を他の部分から切り離して描いた図である。尚、図中の斜線は断面を表すものではなく、図面を明確化するために付した線である。

【0009】1. この発明の第1実施例

第1実施例の尿素センサー21は、センサー素子10と有機感応膜12とガス透過膜14とウレアーゼ固定化膜16によって構成されている。

【0010】図2は、尿素センサーの一部を構成しているセンサー素子10および有機感応膜12を説明するための平面図である。

【0011】センサー素子10は、絶縁性の下地22と電極24によって構成されている。絶縁性の下地22として、例えばガラス基板を用いる。この実施例では、このガラス基板22上に2個の電極24を対向させかつ離間させて設けてある。ここでは、電極24の形状を樹歯状の電極とする。尚、この実施例では、この電極24の一方を第1樹形電極24aと称し、他方の電極24を第2樹形電極24bと称する。また、この第1および第2樹形電極24a, 24bは、それぞれ複数の樹歯を具えている。

【0012】この実施例では、5個の樹歯が結合されている例を示している。また、それぞれの第1および第2樹形電極24a, 24bの樹歯同士は交互に一定の間隔を持って配設されている。

【0013】また、第1および第2樹形電極24a, 24bには、電気抵抗計に接続するための引出し線（引出し配線ともいう）20が接続されている。尚、ここでは、ガラス基板22の縱方向の長さ（a）を約13mmとし、横方向の長さ（b）を約10mmとし、厚さを約1mmとする。また、この第1実施例では、第1および第2樹形電極24a, 24bの幅（w）を約200μmとする。

【0014】また、この第1および第2樹形電極24a, 24bを覆うようにガラス基板22の表面に有機感応膜12を設けてある。尚、ここでは、この有機感応膜12の膜厚を約0.2μmとし、有機感応膜12の材料を銅フタロシアニンとする。また、この実施例では、有機感応膜12をフタロシアニン膜とも称する。

【0015】また、このフタロシアニン膜12上にガス透過膜14を重ね合わせて設けてある。ここでは、ガス透過膜14として直径10mmの多孔質テフロン（Gore-Tex社製）を用いる。また、ガス透過膜14の材料を多孔質テフロンとする。

【0016】次に、ガス透過膜膜14の表面にウレアーゼ固定化膜16を重ね合わせて設けてある。尚、この第1実施例では、ウレアーゼ固定化膜16としてウレアーゼ固定化多孔質ガラスを用い、この膜16の直径をガス透過膜14と同じ直径（約10mm）にしてある。

【0017】更に、フタロシアニン膜12、ガス透過膜14およびウレアーゼ固定化膜16の外周面の領域をモールド層18で埋め込んである。尚、ここでは、モールド層18の材料をエボキシ樹脂とする。尚、この実施例では、完成した尿素センサーの厚さ（c）を5mmとする。

【0018】次に、第1実施例の尿素センサーの形成方法につき図1および図2を参照して説明する。

【0019】まず、センサー素子10は、上述したようにガラス基板22上に例えば蒸着法を用いて第1および第2樹形電極24a, 24bを形成する。

【0020】次に、蒸着法を用いて、この第1および第2樹形電極24a, 24bの一部を覆うようにフタロシアニン膜12を形成する。このときのフタロシアニン膜12を成膜するための蒸着条件は以下の通りとする。

【0021】真空度： 2.5×10^{-6} Torr

基板温度：約540°C

蒸着速度：17nm/秒

尚、この第1実施例では、既に説明したようにフタロシアニン膜12の材料として銅フタロシアニンを用いる。

【0022】次に、このフタロシアニン膜12上に直径10mmのガス透過膜14を重ね合わせる。更に、ガス透過膜14上にウレアーゼ固定化膜16を重ね合わせる。この実施例では、ウレアーゼ固定化膜16は、以下のようにして形成する。

【0023】ウレアーゼ固定化膜16の固定化膜として、多孔質ガラス膜（図示せず）を用いる。この多孔質ガラス膜をシランカップリング材であるアミノプロピルトリエトキシシラン（例えばチッソ社製）水溶液（1wt%）に浸漬する。このとき、多孔質ガラス膜を室温（25°C）で1時間浸漬する。次に、浸漬済みの多孔質ガラス膜を純水（100ml）の入ったビーカ中に入れ、超音波洗浄（周波数20KHz、30分間）を行って多孔質ガラス膜を洗浄する。その後、洗浄済みの多孔質ガラス膜を乾燥（110°C、20分間）する。このような処理によってアミノプロピルトリエトキシシランと多孔質ガラスとの間に共有結合を形成することができる。その後、得られた多孔質ガラス膜をグルタールアルデヒド水溶液（1wt%）に1時間浸漬する。このとき、多孔質ガラス膜にグルタールアルデヒドが結合する。

【0024】次に、処理済みの多孔質ガラス膜を純水（100ml）の入ったビーカ中に入れ、再度超音波洗浄（周波数20KHz、30分間）を行う。続いて、ウレアーゼ（1mg）を含む磷酸緩衝液（100ml, p

H 7, 2) 中に洗浄済みの多孔質ガラス膜を2時間浸漬させる。このような処理により、ウレアーゼを多孔質ガラス膜に固定させる。このとき、未反応のウレアーゼ(多孔質ガラス膜に固定しないウレアーゼ)は、磷酸緩衝液で洗浄することによって除去する。

【0025】上述のような方法で作製したウレアーゼ固定化膜16を、ガス透過膜14の上に重ねる。その後、エポキシ樹脂を用いて、有機感応膜12、ガス透過膜14およびウレアーゼ固定化膜16の外周面の領域を埋め込み、エポキシ樹脂を乾燥させてモールド層を形成する。このような工程を経て尿素センサーが完成する。

【0026】次に、図1の(A)および(B)を参照して、第1実施例の尿素センサーを用いて尿素を測定する方法について説明する。

【0027】この第1実施例では、センサー素子10を構成しているガラス基板22上に第1および第2樹形電極24a, 24bを設け、この第1および第2樹形電極24a, 24bの歯部分を覆うようにしてフタロシアニン膜12を設けてある。このため、ウレアーゼ固定化膜16が尿素を感知すると、尿素はウレアーゼと反応してアンモニアガスを発生する。ガス透過膜14はアンモニアガスのみを透過するので、ガス透過膜14を通してアンモニアガスはフタロシアニン膜12に拡散する。

このとき、フタロシアニン膜12の電気抵抗値が変化するので、第1および第2樹形電極24a, 24bに接続してある引出し線20間に電圧を印加することにより、尿素を感知する前の電気抵抗と尿素を感知した後の電気抵抗の変化を測定することができる。

【0028】図3は、フタロシアニン膜12を銅フタロシアニンとした場合の尿素濃度の検量線を示す図である。図中、横軸に尿素濃度(mg/dL)を取り、縦軸に電気抵抗の変化量を取って表している。尚、縦軸の R_0 は尿素導入前のフタロシアニン膜の電気抵抗(Ω)を示し、 R_1 は尿素導入後の電気抵抗(Ω)を示している。そして、縦軸を抵抗変化量($(R_1 - R_0)/R_0$)で表している。

【0029】図3からも理解できるように、尿素濃度が0~100 mg/dLの範囲ではほぼ直線の電気抵抗の変化量を示している。従って、第1実施例の尿素センサーは、0~100 mg/dLの範囲で尿素濃度を測定することが可能であることがわかった。

【0030】表1は、本願発明の尿素センサーと従来例(ラジオメーター社製アンモンニアセンサー)との構成を比較して表す。

【0031】

【表1】

	従来例 (ラジオメーター社製)	本発明の実施例
大きさ	1 cm × 1 cm × 13 cm	1 cm × 1.3 cm × 0.5 cm
重量	15 g	0.7 g
電解液	必要	不必要

【0032】表1から理解できるように、製品の大きさは従来例では、 $1 \text{cm} \times 1 \text{cm} \times 13 \text{cm}$ (13cm^3)であるのに対して第1実施例では $1 \text{cm} \times 1.3 \text{cm} \times 0.5 \text{cm}$ (0.65cm^3)であり、容積比で見ると20分の1になる。

【0033】また、製品の重量は、従来例のものが15gであるのに対して、第1実施例では0.7gになり、従来に比べて20分の1以下になる。また、従来例では、電極部分に電解液が必要であるのにに対し、この第1実施例では有機感応膜を用いるため、電解液を必要としない。このため、本発明の尿素センサーは、電界液を補充する必要がなく取り扱いが極めて簡単になる。

【0034】2. この発明の第2実施例
第2実施例は、有機感応膜12として銅フタロシアニンの代わりに鉛フタロシアニンを用いた例である。その他の構成は第1実施例と同様であるので、ここでは詳細な説明を省略する。

【0035】第2実施例の有機感応膜12の形成方法は以下のようにして行う。第1および第2樹形電極24a, 24bを有するガラス基板からなるセンサー素子の

表面に蒸着法を用いて鉛フタロシアニン膜を形成する。尚、この第2実施例では、蒸着条件を真空度 $2.5 \times 10^{-6} \text{ Torr}$ とし、基板温度を 520°C とし、蒸着速度を $1.7 \text{ nm}/\text{秒}$ とする。このときの鉛フタロシアニン膜の膜厚を $0.2 \mu\text{m}$ とする。

【0036】また、第2実施例の尿素センサーを用いて尿素を検出する方法は上述した第1実施例と同様にして行うので、ここではその説明を省略する。

【0037】図4は、第2実施例を用いて尿素濃度の検量線を測定した結果を示す図である。図4からも理解できるように、 $0 \sim 75 \text{ mg}/\text{dL}$ の範囲の尿素濃度は電気抵抗変化量はほぼ直線性を示しており、尿素センサーの尿素の検量線として十分利用できる。また、第2実施例の尿素検量線は、第1実施例の検量線より応答性が若干低くなるが実用上問題になる値ではない。

【0038】上述した構成からも明らかのように、この発明の尿素センサーは従来のように電解液を必要とせず、有機感応膜を用いているため、小型軽量でかつ極めて取扱いが簡単になる。また、この実施例では、有機感応膜に拡散したアンモニアの有無により有機感応膜の電気抵抗

が変化するので、この抵抗変化を既存の抵抗計を用いて簡便に精度良く測定することができるという利点もある。

【0039】また、この実施例では、有機感応膜として銅フタロシアニンと鉛フタロシアニンを用いたが、この材料に何ら限定されるのではなく、例えば鉄(Fe)フタロシアニン、マグネシウム(Mg)フタロシアニン、塩化インジウム(Indium)フタロシアニンおよび水素(H₂)フタロシアニンを用いても良い。このような、フタロシアニン類を用いても実施例と同等な特性が得られるものと考えられる。

【0040】

【発明の効果】上述した説明からも明らかなように、この発明の尿素センサーによれば、センサー素子の電極を覆うように有機感応膜を設けてある。このため、従来のように電解液を用いる必要がなくなるので、尿素センサーの小型化かつ軽量化を図ることができる。また、尿素を検出する際には、アンモニアガスが有機感応膜に拡散して膜の電気抵抗が変化するので、電極に接続された引出し線に抵抗計を接続することにより、極めて簡単に尿素濃度を検出することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】(A)～(B)は、この発明の尿素センサーを

説明するために供する側面図および正面図である。

【図2】この発明の尿素センサーの構成の一部であるセンサー素子および有機感応膜の形状を説明するために供する正面図である。

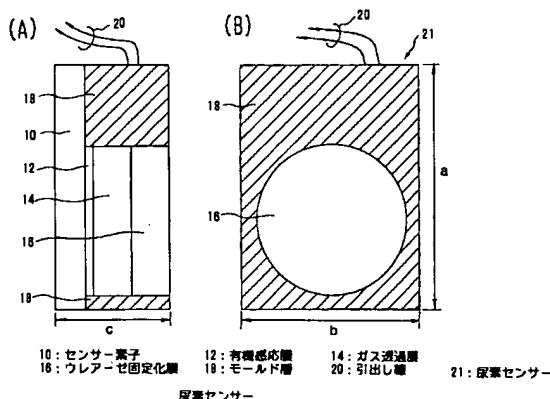
【図3】有機感応膜に銅フタロシアニンを用いて(第1実施例)尿素濃度と電気抵抗の変化量を示す検量線図である。

【図4】有機感応膜に鉛フタロシアニンを用いて(第2実施例)尿素濃度と電気抵抗の変化量を示す検量線図である。

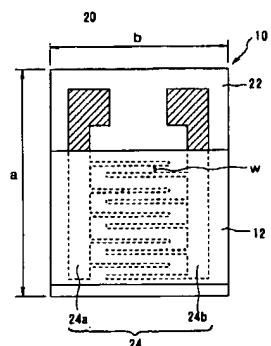
【符号の説明】

- 10：センサー素子
- 12：有機感応膜
- 14：ガス透過膜
- 16：ウレアーゼ固定化膜
- 18：モールド層
- 20：引出し線
- 21：尿素センサー
- 22：ガラス基板
- 24：樹形電極
- 24a：第1樹形電極
- 24b：第2樹形電極

【図1】



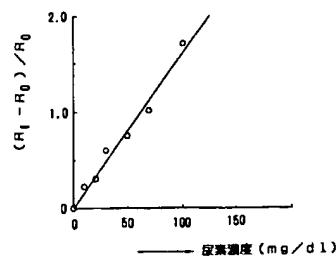
【図2】



12: 有機感応膜 (フタロシアニン樹)
22: ガラス基板
24: 緩和電極
24a: 第1緩和電極
24b: 第2緩和電極

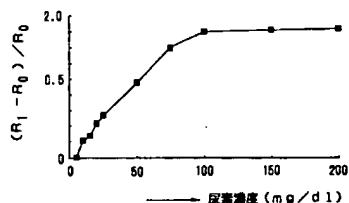
センサー要素及び有機感応膜の形状

【図3】



尿素濃度と電気抵抗の変化量 (検査線) (第1実施例)

【図4】



尿素濃度と電気抵抗の変化量 (検査線) (第2実施例)